



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



(11) Numéro de publication : **0 595 694 A1**

(12)

DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : **93402596.6**

(51) Int. Cl.⁵ : **A61K 7/48**

(22) Date de dépôt : **22.10.93**

(30) Priorité : **22.10.92 FR 9212654**

(43) Date de publication de la demande :
04.05.94 Bulletin 94/18

(84) Etats contractants désignés :
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI NL PT SE

(71) Demandeur : **L'OREAL**
14, Rue Royale
F-75008 Paris (FR)

(72) Inventeur : **N'Guyen, Quang Lan**
45, avenue Alsace-Lorraine
F-92160 Antony (FR)

(74) Mandataire : **Stalla-Bourdillon, Bernard**
CABINET NONY & CIE 29, rue Cambacérès
F-75008 Paris (FR)

(54) **Composition cosmétique ou dermo-pharmaceutique contenant en association un lauroylméthionate d'un amino acide basique et au moins un polyphénol.**

(57) **Composition cosmétique ou dermo-pharmaceutique.**

Cette composition est caractérisée par le fait qu'elle contient dans un véhicule approprié, un système antioxydant à action synergique constitué par l'association d'un lauroylméthionate de lysine, d'histidine ou d'arginine, et d'au moins un polyphénol choisi parmi :

- a) un dérivé d'acide 2,5-dihydroxyphényl)carboxylique, un homologue ou un sel correspondant,
- b) un ester ou amide de l'acide caféique,
- c) un flavonoïde ou un extrait à base de flavonoïdes,
- d) un extrait de romarin contenant des diphénols, et leurs mélanges

L'utilisation du système antioxydant permet une bonne conservation des compositions contenant des corps gras sensibles à l'oxydation.

EP 0 595 694 A1

L'invention a pour objet une composition cosmétique ou dermo-pharmaceutique contenant en tant qu'antioxydant une association à action synergique d'un lauroylméthionate d'un amino acide basique et d'au moins un polyphénol.

La plupart des compositions cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques sont constituées d'une phase grasse dont les produits huileux ont une certaine tendance à s'oxyder, même à température ambiante. Cette oxydation a pour conséquence d'en modifier profondément les propriétés, notamment olfactives, ce qui les rend inutilisables après une période de temps variable.

Afin de protéger les compositions vis-à-vis de ces phénomènes d'oxydation, il est de pratique courante d'incorporer des agents protecteurs qui jouent le rôle d'antioxydant.

Parmi les produits antioxydants que l'on utilise le plus couramment, on peut citer l'acide ascorbique qui agit notamment par absorption directe d'oxygène mais il présente cependant l'inconvénient d'être très peu soluble dans les corps gras, ce qui ne permet pas, dès lors, d'en assurer une bonne protection.

En vue de remédier aux inconvénients de l'acide ascorbique, divers systèmes antioxydants ont été dernièrement proposés, en particulier dans le brevet français n° 90 11384 (2.666.809), celui-ci étant constitué d'au moins un tocophérol ou un dérivé de tocophérol et d'au moins un polypeptide non thiolé.

De même, dans le brevet français n° 88 10295 (2.634.779), il a été suggéré l'emploi d'un système antioxydant constitué d'un tocophérol ou d'un mélange de tocophérols, ou de l'acide caféique ou l'un de ses dérivés, d'au moins un agent complexant et d'au moins un polypeptide non thiolé.

Ces systèmes antioxydants ont une action synergique particulièrement prononcée, mais ils sont néanmoins susceptibles de poser des problèmes de conservation lors de périodes de stockage prolongées.

Si les antioxydants sont particulièrement utiles pour la bonne conservation des corps gras des compositions cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques, il convient également que ceux-ci, dans certaines applications, puissent permettre de lutter efficacement contre les effets nocifs des peroxydes, notamment les peroxydes organiques formés sous l'action des polluants atmosphériques et des ultra-violets.

Les cellules vivantes possèdent en effet divers moyens naturels de défense contre les peroxydes lipidiques en particulier la glutathion peroxydase épidermique, mais son efficacité détoxifiante est fortement diminuée sous l'influence d'une exposition aux ultra-violets.

Il est donc important de pouvoir disposer d'agents antioxydants capables d'inhiber la formation de radicaux libres qui sont une source de phénomènes d'oxydation pouvant provoquer des dommages cellulaires irréversibles.

Après diverses études ayant porté sur un grand nombre de substances, on a constaté de façon inattendue qu'il était possible à la fois d'obtenir une bonne conservation des compositions cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques contenant des corps gras facilement oxydables et, par ailleurs, de protéger efficacement les lipides cutanés en utilisant un système antioxydant à action synergique constitué d'un lauroylméthionate d'un amino acide basique et d'au moins un polyphénol.

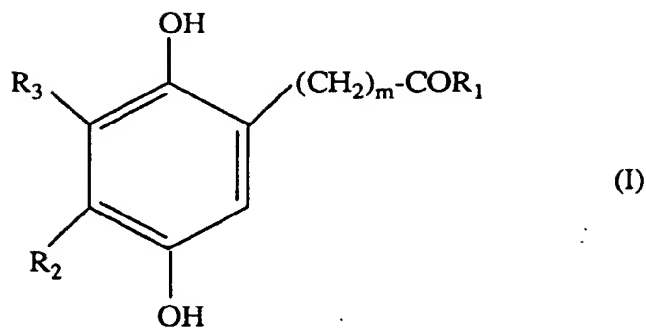
L'invention a donc pour objet une composition cosmétique ou dermo-pharmaceutique contenant dans un véhicule approprié, un système antioxydant à action synergique constitué par l'association d'un lauroylméthionate de lysine, d'histidine ou d'arginine et d'au moins un polyphénol choisi parmi :

- a) un dérivé d'acide (2,5-dihydroxyphényl)carboxylique, un homologue ou un sel correspondant,
- b) un ester ou amide de l'acide caféique,
- c) un flavonoïde ou un extrait à base de flavonoïdes,
- d) un extrait de romarin contenant des diphenols, et leurs mélanges.

Parmi les lauroylméthionates, on préfère tout particulièrement utiliser selon l'invention le lauroylméthionate de L-lysine (PM = 477,7) vendu par la Société Givaudan Lavirotte.

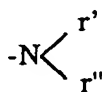
Les dérivés d'acide (2,5-dihydroxyphényl)carboxylique, leurs homologues et leurs sels sont des composés connus qui ont été décrits notamment dans les brevets français 78.24174 (2.400.358) et 78.24175 (2.400.359).

Ces dérivés d'acide (2,5-dihydroxyphényl)carboxylique peuvent être représentés par la formule générale suivante :



dans laquelle :

15 R_1 représente OR_4 , OH ou



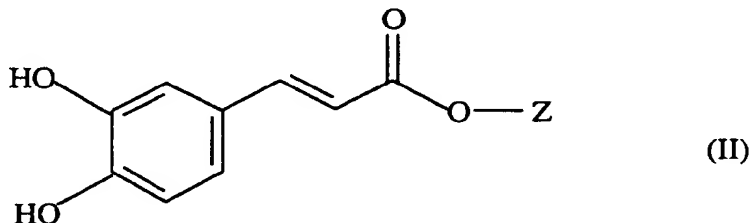
R_4 représente un radical alkyle en C_1-C_{20} , linéaire ou ramifié, un radical alcényle en C_2-C_{20} , linéaire ou ramifié, un radical alkyle en C_1-C_{20} substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy ou alcoxy, r' et r'' , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_{20} , un radical hydroxyalkyle en C_2-C_6 ou un radical polyhydroxyalkyle en C_3-C_6 ou r' et r'' , pris ensemble, forment avec l'atome d'azote un hétérocycle, m est 1 ou 2,

(i) lorsque m est 1, l'un au moins des radicaux R_2 et R_3 représente un radical alkyle en C_1-C_4 linéaire ou ramifié, l'autre représentant éventuellement un atome d'hydrogène,

(ii) lorsque m est 2, R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié en C_1-C_4 .

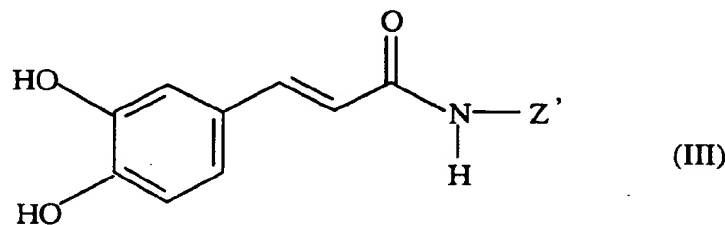
Parmi les composés particulièrement préférés de formule générale (I), on peut notamment citer le 2,5-dihydroxy 4-méthylphényl acétate de méthyle.

Parmi les esters de l'acide caféique, on peut mentionner notamment les composés de formule (II) :



45 dans laquelle Z représente un alkyle C_1-C_8 , par exemple méthyle, ou le reste d'un phytol.

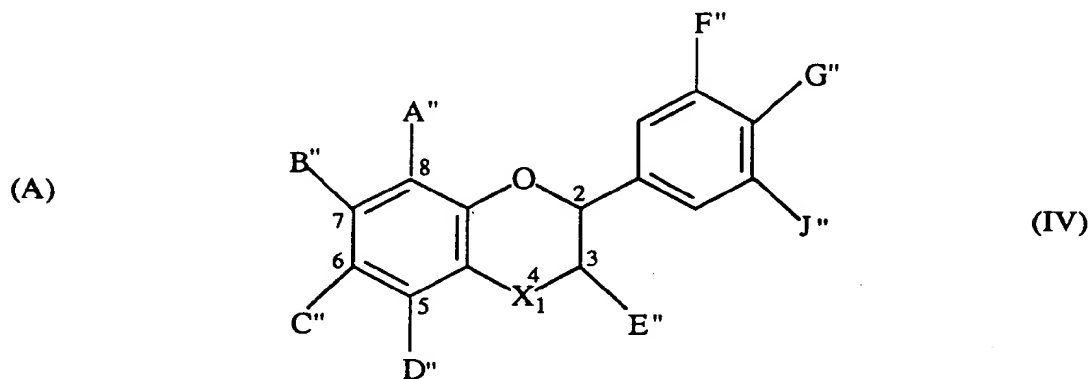
Parmi les amides de l'acide caféique, on peut citer notamment les composés de formule (III) :



dans laquelle Z' représente un alkyle en C_1-C_8 , en particulier en C_8-C_8 .

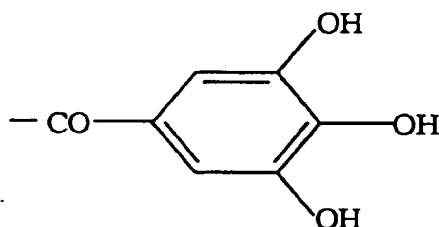
Les composés de formule (II) ou (III) sont connus ou peuvent être préparés selon les méthodes connues.

Parmi les flavonoïdes, on peut mentionner ceux répondant aux deux formules générales suivantes :

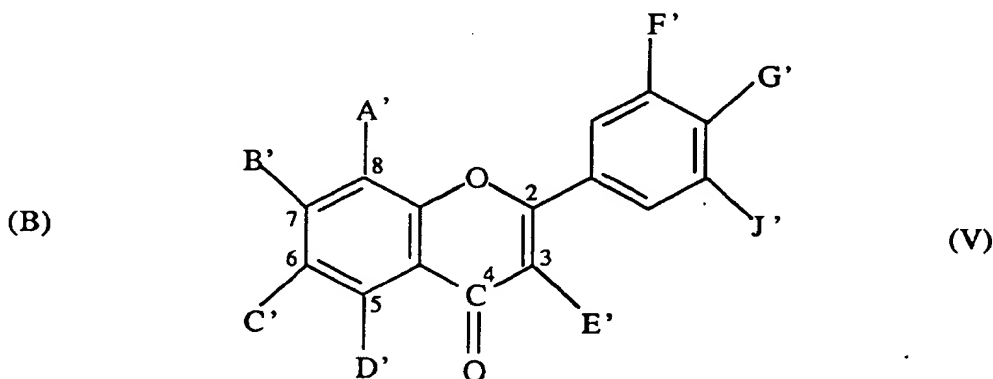


dans laquelle :

A'', B'', C'', et D'', indépendamment les uns des autres, représentent H ou OH ;
E'' représente H, OH ou OX', où X' représente :



F'', G'', J'' représentent, indépendamment les uns des autres, H ou OH ; et X1 représente -CH2-, -CO- ou -CHOH-, sous réserve qu'au moins deux des radicaux A'' à G'' ou J'' représentent OH ou que le radical E'' représente OX', et



dans laquelle :

A', C' et D', indépendamment les uns des autres, représentent H, OH ou OCH3 ;

E' représente H, OH ou OR', où R' représente le reste d'un sucre de formule R'OH ;

B', F', G' et J', indépendamment les uns des autres, représentent H, OH, OCH3 ou -OCH2-CH2-OH, sous réserve qu'au moins deux des radicaux A' à G' ou J' représentent OH.

Parmi les sucres R'OH, on peut citer le rutinose.

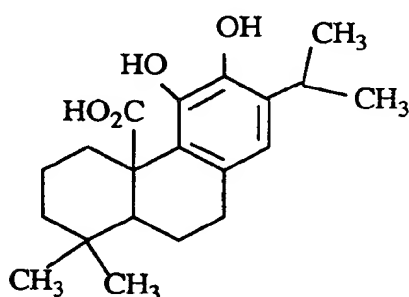
Les composés de formule (IV) et (V) sont connus. Ils peuvent être obtenus notamment selon les procédés décrits dans "The Flavonoids" Harborne J.B., Mabry T.J., Helga Mabry, 1975, pages 1 à 45.

Parmi les flavonoïdes utilisables selon l'invention, on citera notamment la taxifoline, la catéchine, l'épicatéchine, l'eriodictyol, la naringénine, la rutine, la troxérutine, la chrysine, la tangérétine, la lutéoline, l'épigallocatechin et le gallate de l'épigallocatechin, la quercétine, la fisétine, le kaempférol, la galangine, la gallo-catéchine, le gallate d'épicatéchine.

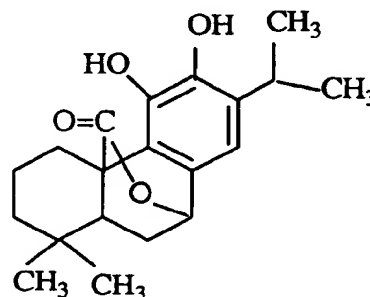
De tels composés se trouvent notamment dans des extraits de thé vert vendus sous la dénomination "Sun-phenon" par la Société Nikko.

L'extrait de romarin utilisable selon l'invention, est essentiellement caractérisé par la présence de l'acide carnosique et du carnosol et peut être obtenu soit par extraction suivie d'une distillation (Chang et al. JOSC, Vol.61, n°6, Juin 1984), soit par une extraction par un solvant polaire tel que l'éthanol précédée par une extraction à l'aide d'un solvant non polaire tel que l'hexane pour éliminer les substances odorantes, comme décrit dans la demande de brevet EP-307 626.

L'acide carnosique et le carnosol répondent aux formules suivantes :



Acide carnosique



Carnosol

Dans les compositions cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques selon l'invention, le lauroylméthionate de lysine, d'histidine ou d'arginine est généralement présent à une concentration comprise entre 0,02 % et 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Le polyphénol tel que défini ci-dessus est présent en une proportion comprise entre 0,005 et 5 % en poids par rapport au poids total de la composition. Le rapport en poids entre le lauroylméthionate d'acide aminé basique et le polyphénol est généralement compris entre 20/80 et 90/10.

Lorsque le polyphénol est un dérivé d'acide (2,5-dihydroxyphényl)carboxylique tel que représenté par la formule générale (I), celui-ci est de préférence présent à une concentration comprise entre 0,05 et 1 %.

Si celui-ci est un ester ou amide de l'acide caféique, la concentration est de préférence comprise entre 0,05 et 2 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Enfin, lorsque l'on utilise un flavonoïde, ou un extrait contenant des flavonoïdes, la concentration est généralement comprise entre 0,1 et 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

De même lorsque l'on utilise un extrait de romarin contenant de l'acide carnosique et du carnosol la concentration est généralement comprise entre 0,1 et 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.

Les compositions selon l'invention peuvent être de nature très variée mais sont plus particulièrement celles contenant des corps gras sensibles à l'oxydation en une proportion variable, de préférence comprise entre 0,1 et 99 % en poids.

Les corps gras présents dans les compositions selon l'invention sont par exemple des corps gras d'origine animale tels que la cétine (blanc de baleine), la cire d'abeilles, la lanoline, le perhydrosqualène, l'huile de tortue, etc; des corps gras végétaux sous forme d'huiles, de graisses ou de cires telles que l'huile d'amande douce, l'huile d'avocat, l'huile d'olive, l'huile de sésame, l'huile de macadamia; les huiles de coprah ou de palmiste éventuellement hydrogénées, le beurre de cacao, la cire de carnauba, la cire de montana; ainsi que des huiles synthétiques constituées par des esters et/ou éthers de glycérol ou de glycol tels que par exemple ceux décrits dans les brevets français n° 75.24656 (2.281.916), 75.24657 (2.281.743) et 75.24658 (2.281.744).

En plus des corps gras plus ou moins oxydables, les compositions cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques selon l'invention peuvent également contenir des produits sensibles à l'oxydation tels que par exemple de la vitamine F ou du β -carotène.

Les compositions cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques selon l'invention se présentent notamment sous forme de solutions huileuses, d'émulsions eau-dans-l'huile ou huile-dans-l'eau, de produits solides éventuellement anhydres, de lotions ou de microdispersions, de dispersions vésiculaires, les lipides constitutifs des vésicules pouvant être du type ionique ou non-ionique ou bien un mélange de ceux-ci. Les compositions selon l'invention peuvent également se présenter sous forme de laits pour les soins de la peau, de crèmes (crèmes pour le visage, pour les mains, pour le corps, crèmes anti-solaires, crèmes démaquillantes, crèmes fonds de teint), de fonds de teint fluides, de laits démaquillants, de laits anti-solaires, d'huiles pour le bain, de rouges à lèvres, de fards à paupières, de sticks déodorants, etc.

Pour l'application par voie topique, les compositions cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques selon l'invention comprennent les véhicules et ingrédients nécessaires pour permettre de présenter la composition par exemple sous la forme d'onguents, de crèmes, de laits, de pommades et de solutions huileuses.

Selon une forme de réalisation préférée, les compositions cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques se présentent sous une forme destinée à être appliquée par voie topique, en particulier de crème destinée à la protection de l'oxydation des lipides de la peau.

Les compositions cosmétiques et dermo-pharmaceutiques selon l'invention peuvent en outre contenir divers additifs ou ingrédients usuels, tels que des agents tensioactifs, des colorants, des parfums, des produits astringents, des produits absorbant l'ultra-violet, des solvants organiques.

Ces compositions cosmétiques ou dermo-pharmaceutiques sont obtenues selon les méthodes conventionnelles.

On va maintenant donner à titre d'illustration plusieurs exemples de compositions cosmétiques et dermo-pharmaceutiques selon l'invention.

EXEMPLE 1 : Crème hydratante

	%
-Lauroylméthionate de lysine	1,15
-2,5-dihydroxy 4-méthylphényl acétate de méthyle	1,0
-Lanolate de Mg	3,0
-Alcool de lanoline	5,0
-Huile de vaseline	27,0
-Vaseline	15,0
-Parahydroxybenzoate de méthyle	0,2
-Parahydroxybenzoate de propyle	0,1
-Eau déminéralisée q.s.p.	100

EXEMPLE 2 : Crème protectrice de jour

		%
5	-Lauroylméthionate de lysine	1,3
	-Quercétine	0,5
	-Extrait de romarin	1,0
10	-Stéarate de glycérol auto-émulsionnable	3,0
	-Alcool cétylique	0,5
	-Alcool stéarylique	0,5
15	-Huile de vaseline	12,0
	-Huile de sésame	10,0
	-Acide stéarique	3,0
20	-Parahydroxybenzoate de méthyle	0,2
	-Parahydroxybenzoate de propyle	0,1
	-Parfum	0,3
25	-Eau déminéralisée q.s.p.	100

EXEMPLE 3 : Crème protectrice hydratante

		%
30	-Lauroylméthionate de lysine	2,3
	-Flavonoïdes Extraits de thé vert ("Sunphenon" de la Société Jan Dekker Int.)	1,0
35	-Stéarate de glycérol	3,0
	-Alcool stéarylique	0,5
	-Acide stéarique	2,0
40	-Perhydrosqualène	12,0
	-Huile de silicone volatile	5,0
	-Parahydroxybenzoate de méthyle	0,2
45	-Parahydroxybenzoate de propyle	0,1
	-Parfum	0,3
50	-Eau déminéralisée q.s.p.	100

EXEMPLE 4 : Crème protectrice pour les mains

		%
5	-Lauroylméthionate de lysine	0,345
	-Caféate de méthyle	0,4
	-Rutine	0,5
10	-Monostéarate de sorbitan polyoxyéthyléné à 20 moles d'oxyde d'éthylène	2,0
	-Alcool cétylique	1,0
	-Myristate d'isopropyle	3,0
15	-Huile de vaseline	7,0
	-Huile de silicone volatile	7,0
	-Parahydroxybenzoate de méthyle	0,2
20	-Parahydroxybenzoate de propyle	0,1
	-Eau déminéralisée q.s.p.	100

EXEMPLE 5 : Dispersion vésiculaire

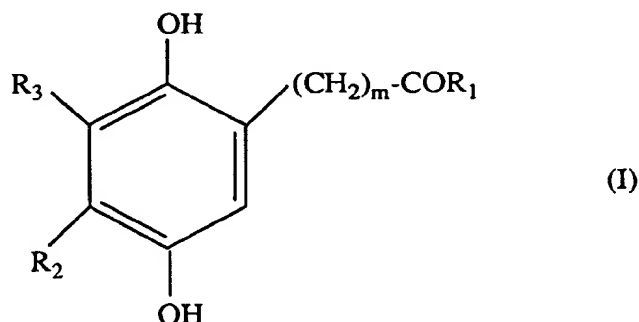
		%
30	-Lauroylméthionate de lysine	0,23
	-2,5-dihydroxy 4-méthylphényl acétate de méthyle	0,05
	-Lécithine de soja hydrogénée	1,8
	-Cholestérol	0,9
35	-Lipide palmitoyl collagénique	0,3
	-Glycérine	0,3
	-Huile de macadamia	15,0
40	-Huile de silicone volatile	10,0
	-Polymère carboxyvinyle vendu sous la dénomination de "Carbopol 940" par la Société Goodrich	0,6
45	-Parahydroxybenzoate de méthyle	0,2
	-Triéthanolamine q.s. pH = 6	
	-Eau déminéralisée q.s.p.	100

Revendications

1. Composition cosmétique ou dermo-pharmaceutique, caractérisée par le fait qu'elle contient dans un véhicule approprié, un système antioxydant à action synergique constitué par l'association d'un lauroylméthionate de lysine, d'histidine ou d'arginine, et d'au moins un polyphénol choisi parmi :
- a) un dérivé d'acide (2,5-dihydroxyphényl)carboxylique, un homologue ou un sel correspondant,

- b) un ester ou amide de l'acide caféique,
 c) un flavonoïde ou un extrait à base de flavonoïdes,
 d) un extrait de romarin contenant des diphénols,
 et leurs mélanges

2. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le système antioxydant contient du lauroylméthionate de lysine.
3. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le dérivé d'acide (2,5-dihydroxyphényl)carboxylique correspond à la formule générale suivante :



dans laquelle :

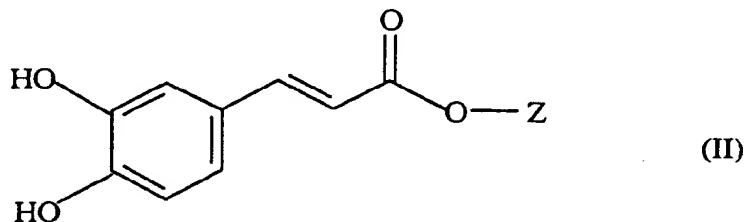
R_1 représente OR_4 , OH ou



R_4 représente un radical alkyle en C_1-C_{20} , linéaire ou ramifié, un radical alcényle en C_2-C_{20} , linéaire ou ramifié, un radical alkyle en C_1-C_{20} substitué par un ou plusieurs groupements hydroxy ou alcoxy, r' et r'' , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène, un radical alkyle en C_1-C_{20} , un radical hydroxyalkyle en C_2-C_6 ou un radical polyhydroxyalkyle en C_3-C_6 ou r' et r'' , pris ensemble, forment avec l'atome d'azote un hétérocycle, m est 1 ou 2,

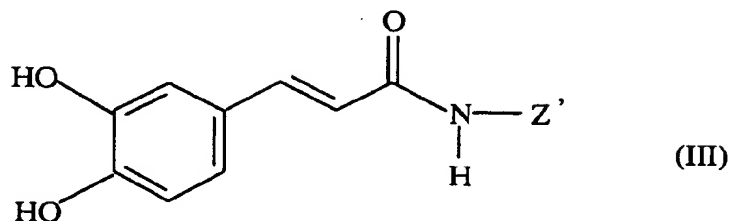
- (i) lorsque m est 1, l'un au moins des radicaux R_2 et R_3 représente un radical alkyle en C_1-C_4 linéaire ou ramifié, l'autre représentant éventuellement un atome d'hydrogène,
 (ii) lorsque m est 2, R_2 et R_3 , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un radical alkyle linéaire ou ramifié en C_1-C_4 .

4. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée par le fait que le dérivé d'acide (2,5-dihydroxyphényl)carboxylique est le 2,5-dihydroxy 4-méthylphényl acétate de méthyle.
5. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que l'ester de l'acide caféique répond à la formule :



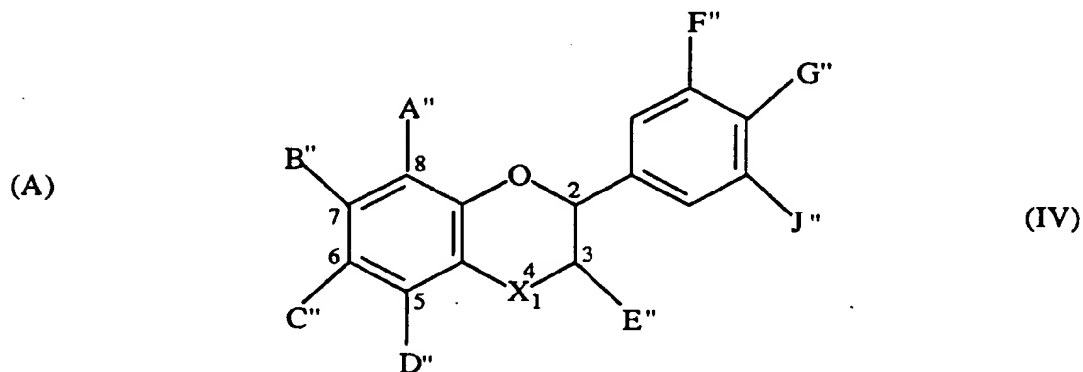
dans laquelle Z représente un alkyle C_1-C_8 , par ex mple méthyle, ou le reste d'un phytol.

6. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que l'amide de l'acide caféique répond à la formule :



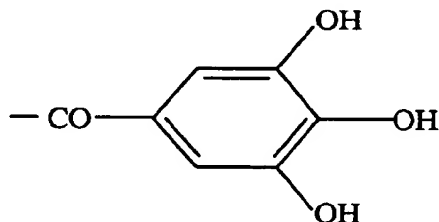
dans laquelle Z' représente un alkyle en C₁-C₈, en particulier en C₆-C₈.

7. Composition selon la revendication 1, caractérisée par le fait que le flavonoïde répond à l'une des deux formules suivantes :

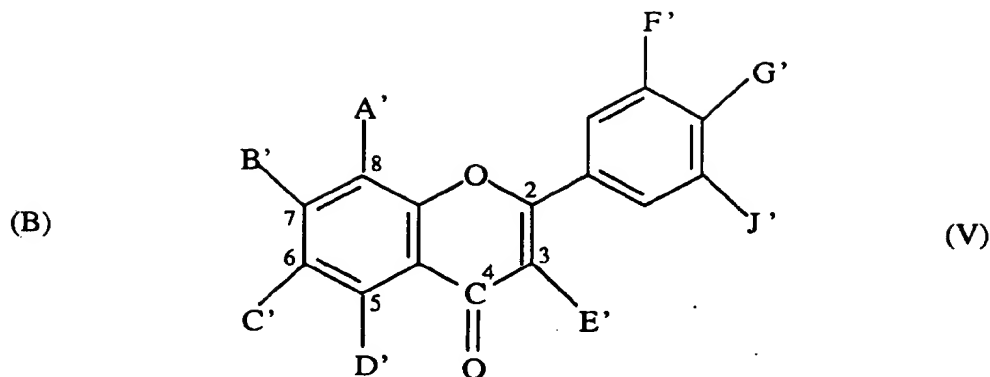


dans laquelle :

A'', B'', C'', et D'', indépendamment les uns des autres, représentent H ou OH ;
E'' représente H, OH ou OX', où X' représente :



45 F'', G'', J'' représentent, indépendamment les uns des autres, H ou OH ; et X₁ représente -CH₂-, -CO- ou -CHOH-,
sous réserve qu'au moins deux des radicaux A'' à G'' ou J'' représentent OH ou que le radical E'' représente OX', et



dans laquelle :

A', C' et D', indépendamment les uns des autres, représentent H, OH ou OCH₃;

E' représente H, OH ou OR', où R' représente le reste d'un sucre de formule R'OH ;

B', F', G' et J', indépendamment les uns des autres, représentent H, OH, OCH₃ ou -OCH₂-CH₂-OH, sous réserve qu'au moins deux des radicaux A' à G' ou J' représentent OH.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le lauroylméthionate de lysine, d'histidine ou d'arginine est présent à une concentration comprise entre 0,02 % et 5 % par rapport au poids total de la composition.
9. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait que le polyphénol est présent à une concentration comprise entre 0,005 et 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.
10. Composition selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, caractérisée par le fait que le dérivé d'acide (2,5-dihydroxyphényl) carboxylique est présent à une concentration comprise entre 0,05 et 1 % en poids par rapport au poids total de la composition.
11. Composition selon l'une quelconque des revendications 1, 2, 5 et 6, caractérisée par le fait que l'ester et/ou amide de l'acide caféique est présent à une concentration comprise entre 0,05 et 2 % en poids par rapport au poids total de la composition.
12. Composition selon l'une quelconque des revendications 1, 2 et 7, caractérisée par le fait que le flavonoïde, ou un extrait à base de flavonoïdes est présent à une concentration comprise entre 0,1 et 5 % en poids par rapport au poids total de la composition.
13. Composition selon les revendications 1 et 2, caractérisée par le fait que l'extrait de romarin contient de l'acide carnosique et du carnosol et est présent à une concentration comprise entre 0,1 et 5% en poids par rapport au poids total de la composition.
14. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle contient au moins un corps gras sensible à l'oxydation en une proportion comprise entre 1 et 99 % en poids par rapport au poids total de la composition.
15. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle contient au moins un produit sensible à l'oxydation choisi parmi la vitamine F ou le β-carotène.
16. Composition selon l'une quelconque des revendications précédentes, caractérisée par le fait qu'elle contient en outre divers additifs choisis parmi les agents tensioactifs, les colorants, les parfums, les produits astringents, les produits absorbant l'ultra-violet, et les solvants organiques.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande
EP 93 40 2596

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.5)
A	EP-A-0 500 332 (NATIONAL FOOD RESEARCH INSTITUTE MINISTRY OF AGRICULTURE FORESTRY) * le document en entier * ---	1, 2, 8, 16	A61K7/48
A	FR-A-1 603 799 (J.V. MORELLE) * le document en entier * ---	1, 2, 8, 16	
D, A	FR-A-2 400 358 (L'OREAL) * le document en entier * ---	1, 3, 4, 9, 10, 14-16	
D, A	EP-A-0 307 626 (SOCIÉTÉ DES PRODUITS NESTLÉ) * le document en entier * ---	1-9, 13-16	
D, A	EP-A-0 353 161 (L'OREAL) * le document en entier * ---	1, 5, 6, 9, 11, 14-16	
A	EP-A-0 275 005 (INDENA S.P.A.) * le document en entier * -----	1, 7, 9, 12, 14-16	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5) A61K
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lien de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 13 Janvier 1994	Examineur SIERRA GONZALEZ, M
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons ***** & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

EPO FORM 1503 03.92 (P04C02)